Münster.1933.№94

Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster/Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et. phil. H. Freund

Ueber den Einfluß von Boraten und Aluminiumsalzen auf die Dehydrierungsvorgänge

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster in Westfalen

vorgelegt von
Josef Stangier
aus Gelsenkirchen-Horst

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.
1933

Dekan: Prof. Dr. von Szily
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann
Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster in Westfalen.

Die Verwendung der Borsäure und Aluminiumsalze als leichte Desinfektionsmittel mit adstringierender Wirkung besonders zum Zwecke der Behandlung der Mund- und Rachenschleimhaut legt den Gedanken nahe, daß ihrer Wirkung auf die Zellen eine Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge zugrundeliegen könnte. Die Wirkung der Borate und Aluminiumsalze auf den intermediären Stoffwechsel ist bisher nicht behandelt worden. Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit zu prüfen, ob und in welcher Weise die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe durch Verbindungen der Elemente Bor und Aluminium, die beide derselben Gruppe des periodischen Systems (Gruppe III) angehören, verändert werden.

Methodik.

Auf Einzelheiten der Versuchsanordnung braucht nicht näher eingegangen zu werden, da das Thunberg'sche Methylenblauverfahren allgemein bekannt ist. Zur Untersuchung kamen Natriumtetraborat und Aluminiumsulfat. Die Konzentration dieser Salze in den Versuchsansätzen ist aus den Tabellen ersichtlich. Es wurden jeweils aequimolekulare Lösungen der beiden Stoffe benutzt.

Versuchsergebnisse.

Versuchsserie I.

Die Gesamtanordnung der Untersuchung muß zunächst von der Einwirkung auf frisches Gewebe ohne Zusatz von Nährmaterial ausgehen, bei dem die darin enthaltenen Nährstoffe in Gegenwart von Methylenblau als Wasserstoffakzektor bei Sauerstoffabschluß durch den von Wieland aufgedeckten Vorgang der Dehydrierung abgebaut werden. Die Einwirkung der zur Untersuchung gelangenden beiden Salze auf diese Vorgänge im frischen Froschmuskelgewebe ohne Zusatz von Nährmaterial ist in der Tabelle I wiedergegeben.

Tabelle I (ohne Zusatz)

Entfärbungszeit in Minuten.

Versuchs-ansätze	Natriumtetraborat				Aluminiumsulfat			
0	7	10	28	18	45	85	55	22
10^{-10} m	15	15	40	27	25	54	43	16
10^{-9} m	—	16	40	29	26	54	43	16
10^{-8} m	14	16	40	27	26	54	43	16
10^{-7} m	15	16	41	26	27	—	50	15
10^{-6} m	15	16	41	—	—	55	54	21
10^{-5} m	15	16	—	27	46	74	—	21
10^{-4} m	15	16	41	27	46	75	55	30
10^{-3} m	15	16	40	27	47	100	74	35
10^{-2} m	15	16	40	27	55	105	75	—
Organ	Unausgewaschener Skelettmuskel							
Versuchstier	Frosch							

Es zeigte sich, daß die beiden Verbindungen schon in dieser ersten Versuchsreihe zwei ganz verschiedene Wirkungstypen aufwiesen. Von dem Tetraborat wird bereits in einer Verdünnung von 10^{-10} m die Methylenblauentfärbung ganz stark gehemmt, und bei steigender Konzentration bleibt der Grad der Hemmung annähernd gleich groß. Bei Aluminiumsulfat ist gleichfalls die untere Schwelle der Wirkung in unserer Versuchsanordnung nicht erreicht. Bei der Verdünnung 10^{-10} m tritt eine sehr erhebliche Beschleunigung der Dehydrierungsreaktion auf. In dieser Wirkung unterscheidet sich Aluminium grundsätzlich nicht nur von dem Natriumtetraborat, sondern auch von den bisher untersuchten Metallsalzen, Bleiazetat und Zinksulfat, deren Wirkung von Paffrath[1]) beschrieben wurde. Diese Metallsalze haben, wenn überhaupt, nur hemmenden Einfluß. Die Beschleunigung der Methylenblauentfärbung durch Aluminiumsulfat nimmt mit steigender Konzentration etwas ab, erreicht bei 10^{-5} m bzw. 10^{-6} m

[1]) Paffrath: Inaugural-Dissertation Münster 1933.

etwa den Anfangswert und geht bei den höchsten Konzentrationen in eine Hemmung über.

Versuchsserie II.

Die Untersuchung des Abbaues aller im Gewebe enthaltenen Nährstoffe sagt nichts darüber aus, wie sich der Abbau von einzelnen Nährstoffen den Giften gegenüber verhält. Es kommt lediglich der Gesamteffekt zur Beobachtung. Will man von der Menge der in Betracht kommenden Stoffe einige bekanntere untersuchen, so muß man die Bedingungen für den Abbau im Gewebe verbessern. Dieses kann man durch den Zusatz von Brennstoffen erreichen. Durch Vergrößerung der Konzentration werden die Abbaubedingungen für die übrigen im Gewebe enthaltenen Nährstoffe verschlechtert, da die Reaktionsgeschwindigkeit, die ja eine Funktion der Konzentration ist, für den zugesetzten Stoff verbessert ist.

In der Versuchsreihe II (Tabelle II) wurde in der üblichen Weise durch Zugabe von Natrium-Laktat zu frischem Gewebe die Dehydrierung der Milchsäure unter dem Einfluß der beiden Salze untersucht.

Tabelle II (Laktat)

Entfärbungszeit in Minuten.

Versuchsansätze	Natriumtetraborat				Aluminiumsulfat			
0	23	21	28	24	30	45	18	11
10^{-10} m	17	15	22	26	26	38	17	9
10^{-9} m	18	16	22	32	26	38	17	9
10^{-8} m	18	16	24	32	26	38	17	9
10^{-7} m	—	18	25	31	26	38	19	13
10^{-6} m	21	21	30	30	31	39	18	13
10^{-5} m	22	20	30	33	31	38	18	12
10^{-4} m	23	22	34	34	39	—	27	12
10^{-3} m	28	—	36	—	42	50	26	15
10^{-2} m	31	28	45	39	51	60	35	20
Organ	Unausgewaschener Skelettmuskel							
Versuchstier	Frosch							

Aus den Versuchen geht hervor, daß Borat und Aluminiumsalze den Milchsäureabbau in der gleichen Richtung beeinflussen. Das Wirkungsbild entspricht vollkommen der Umkehrwirkung von kleinen und großen Dosen, indem niedrige Konzentrationen — bereits solche von 10^{-10} m sind wirksam — die Dehydrierung der Milchsäure beschleunigen, mittlere Konzentrationen — durchschnittlich von 10^{-6} m — sie unbeeinflußt lassen, größere sie hemmen. Die Versuche entsprechen der Arndt-Schulz'schen Regel. Diese Reihe zeigt bei Natriumtetraborat also einen ganz anderen Ablauf als bei der Einwirkung auf das frische Muskelgewebe ohne Zusatz und beweist damit, daß die Versuchsbedingungen der ersten Versuchsreihe keine Schlüsse auf die einzelnen Abbauvorgänge ermöglichen.

Versuchsserie III.

Es war zu erwarten, daß die Abweichung in der Beeinflussung der Methylenblauentfärbung ohne und mit Laktatzusatz, die bei dem Natriumtetraborat sich findet, bei Zusatz anderer Nährstoffe fehlen müßte. Die nächste Versuchsreihe (Tabelle III) stellt die Ergebnisse bei Zusatz von Glykogen dar.

Tabelle III (Glykogen).
Entfärbungszeit in Minuten.

Versuchsansätze	Natriumtetraborat				Aluminiumsulfat			
0	14	29	7	10	14	12	22	17
10^{-10} m	16	38	15	15	12	12	17	15
10^{-9} m	—	39	—	17	12	11	17	16
10^{-8} m	17	42	14	17	12	12	20	17
10^{-7} m	18	42	15	17	13	13	21	16
10^{-6} m	19	—	15	17	15	13	22	16
10^{-5} m	—	39	15	17	16	13	22	17
10^{-4} m	20	44	15	17	15	14	22	17
10^{-3} m	20	47	15	17	17	20	24	18
10^{-2} m	20	47	15	17	17	19	24	21
Organ	Unausgewaschener Skelettmuskel							
Versuchstier	Frosch							

Der Vergleich der Kurven dieser Versuchsreihe mit dem Kurvenverlauf in der ersten Versuchsreihe ohne Zusatz zeigt dementsprechend annähernd das gleiche Bild. Die Einwirkung auf den Glykogenabbau ist bei dem Tetraborat- anders als beim Laktatzusatz. Die Einwirkung des Aluminiumsulfats dagegen gibt mit gewissen quantitativen Abweichungen in allen drei Versuchsreihen den gleichen Kurvenlauf. Ueber den Angriffspunkt von Giftwirkungen am Abbau des Glykogens läßt sich durch den Ausfall der Methylenblauentfärbungsversuche nichts aussagen. Es könnten die anaëroben Spaltungsprozesse, die vom Glykogen zu den Triosen führen, giftempfindlich sein oder aber die bei den Triosen einsetzenden Dehydrierungsvorgänge. Wird die Bildung der Triosen herabgesetzt, so muß eine Hemmung der Methylenblauentfärbung die Folge sein, da die Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration der gebildeten Triosen abhängt.

Versuchsserie IV.

In den Versuchen dieser Versuchsserie wurde die Beeinflussung des Glykoseabbaus im Hirngewebe untersucht. Hirngewebe baut wie auch Retina und Lungengewebe Glykose ab, ohne daß dabei intermediär Hexosephosporsäureester gebildet werden.

Tabelle IV (Glykose + Hirn)
Entfärbungszeit in Minuten.

Versuchsansätze	Natriumtetraborat		Aluminiumsulfat		
0	10	20	20	29	15
10^{-10} m	12	22	20	31	—
10^{-9} m	12	21	20	30	15
10^{-8} m	12	22	23	—	—
10^{-7} m	12	22	23	29	15
10^{-6} m	13	22	22	29	15
10^{-5} m	12	21	21	29	15
10^{-4} m	—	22	22	29	16
10^{-3} m	13	22	21	29	15
10^{-2} m	12	22	21	29	16
Organ	Hirngewebe				
Versuchstier	Hund				

Die Versuchsergebnisse (Tabelle IV) lassen erkennen, daß die den Glykoseabbau vermittelnden Fermentreaktionen der Einwirkung von Aluminiumsalzen gegenüber vollkommenen indifferent sind, d. h.: bei keiner Konzentration ist ein Einfluß in förderndem oder hemmendem Sinne feststellbar. Das Tetraborat vermittelt eine geringe Hemmung.

Versuchsserie V.

Im Gegensatz zum Hirngewebe schlagen die meisten sonstigen Organe bekanntlich einen anderen Abbauweg der Glykose ein, da dabei intermediär Phosphorsäureester gebildet werden. Das Glykolysevermögen, die Fähigkeit, aus Glykose Milchsäure zu bilden, zeigt sehr erhebliche Unterschiede. Es ist am stärksten bei Herzmuskelgewebe entwickelt, nur wenig im Skelettmuskelgewebe, das deshalb für diese Versuche nicht geeignet ist. Es wurden Herzmuskelgewebe und Nierengewebe benutzt, Organe, die vor allem Glykose schnell abbauen.

Tabelle V (Glykose + Herz und Niere)
Entfärbungszeit in Minuten.

Versuchsansätze	Natriumtetraborat			Aluminiumsulfat	
0	20	20	13	14	13
10^{-10} m	20	20	13	14	13
10^{-9} m	20	20	13	14	14
10^{-8} m	20	—	14	15	14
10^{-7} m	20	22	14	15	13
10^{-6} m	22	20	15	—	14
10^{-5} m	20	—	15	15	13
10^{-4} m	22	24	15	15	14
10^{-3} m	22	24	17	15	14
10^{-2} m	22	24	17	15	13
Organ	Herz			Niere	
Versuchstier	Hund				

Da auch an diesen Organen das Aluminiumsulfat ebenso wie am Hirngewebe die Methylenblauentfärbung bei Glykosezutat nicht nennenswert beeinflußt, ist daraus zu schließen, daß dieses Salz beide Wege des Glykoseabbaues unbeeinflußt läßt. Vom Tetraborat geht hier wie am Hirngewebe eine kleine Hemmungswirkung aus.

Versuchsserie VI.

Uebersichtliche Versuchsbedingungen erhält man bei der Verwendung von mit Wasser ausgewaschenem Gewebe. Man kann dabei aber nur diejenigen Fermentreaktionen zur Darstellung bringen, bei denen nach dem Auswaschen die spezifisch dehydrierenden Fermente noch wirksam sind. Die drei in Betracht kommenden Zusätze sind Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure. Unter diesen vereinfachten Bedingungen wurde die Beeinflussung der Einzelvorgänge durch die beiden Salze untersucht. Die Wirkung auf die Bernsteinsäuredehydrierung ist in Tabelle VI zusammengefaßt.

Tabelle VI (Bernsteinsäure).

Entfärbungszeit in Minuten.

Versuchs-Ansätze	Natriumtetraborat		Aluminiumsulfat	
0	42	47	24	31
10^{-10} m	43	48	28	35
10^{-9} m	42	47	28	35
10^{-8} m	42	46	29	35
10^{-7} m	42	46	29	36
10^{-6} m	43	48	22	36
10^{-5} m	43	46	22	27
10^{-4} m	43	48	22	27
10^{-3} m	43	46	23	27
10^{-2} m	43	46	23	27
Organ	Ausgewaschener Skelettmuskel			
Versuchstier	Frosch			

Die Kurvenverläufe sowohl bei der Einwirkung von Natriumtetraborat als von Aluminiumsulfat weichen von der Kurve der ersten Versuchsserie ab. Während Natriumtetraborat wirkungslos ist — im Gegensatz zu der starken Hemmungswirkung auf frisches Gewebe ohne Zusatz —, ist die Beeinflussung durch Aluminiumsulfat hier der Einwirkung auf frisches Gewebe ohne Zusatz entgegengesetzt, indem die Bernsteinsäuredehydrierung durch niedrige Konzentration gehemmt und durch hohe beschleunigt wird.

Versuchsserie VII.

Die 7. Versuchsserie, in der ausgewaschenes Muskelgewebe bei Zusatz von Hexosediphosphorsäure zur Untersuchung kam, zeigt, daß hier Aluminiumsulfat ähnlich wie bei der Bernsteinsäuredehydrierung wirkt; das Optimum der Hemmungswirkung liegt bei den stärksten Verdünnungen und nimmt allmählich mit steigender Konzentration zu, ohne in Beschleunigung umzuschlagen. Das Natriumtetraborat zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf — mit dem Unterschiede, daß bei der höchsten Konzentration eine sehr beträchtliche Verkürzung der Entfärbungszeit auftritt.

Tabelle VII (Hexosediphosphorsäure).

Entfärbungszeit in Minuten.

Versuchs-ansätze	Natriumlaborat		Aluminiumsulfat	
0	62	53	39	43
10^{-10} m	71	59	65	65
10^{-9} m	72	63	47	65
10^{-8} m	72	59	48	58
10^{-7} m	72	61	44	45
10^{-6} m	72	59	46	—
10^{-5} m	72	59	45	49
10^{-4} m	71	59	44	49
10^{-3} m	71	—	45	49
10^{-2} m	36	33	40	50
Organ	Ausgewaschener Skelettmuskel			
Versuchstier	Frosch		Kaninchen	

Versuchsserie VIII.

Bei Zusatz von Glyzerinphosphorsäure (Tabelle VIII) zu ausgewaschenem Muskel ist das Natriumtetraborat in allen Konzentrationen wirkungslos, und das Aluminiumsulfat bewirkt immer eine gleichmäßige geringfügige Hemmung.

Tabelle VIII (Glyzerinphosphorsäure).

Entfärbungszeit in Minuten.

Versuchs-ansätze	Natriumtetraborat		Aluminiumsulfat	
0	33	36	82	34
10^{-10} m	34	36	91	35
10^{-9} m	34	36	90	40
10^{-8} m	34	35	91	41
10^{-7} m	34	36	92	40
10^{-6} m	33	35	91	40
10^{-5} m	33	35	90	41
10^{-4} m	34	34	90	40
10^{-3} m	34	34	91	41
10^{-2} m	25	26	92	43
Organ	Ausgewaschener Skelettmuskel			
Versuchstier	Frosch		Kaninchen	

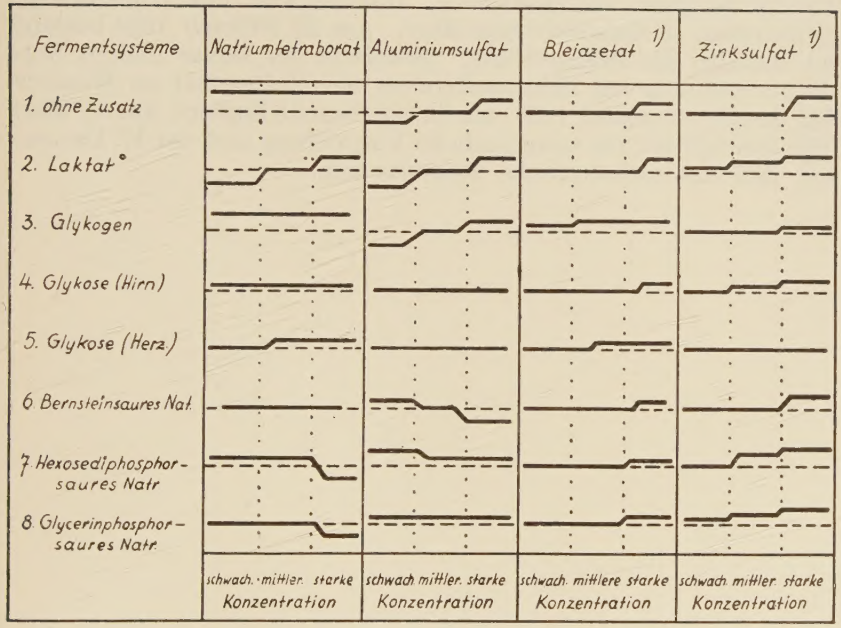
Zusammenfassung.

Der Einfluß der beiden untersuchten Salze auf die Dehydrierungsvorgänge muß getrennt besprochen werden. Das Natriumtetraborat bewirkt eine ganz starke Hemmung in frischem Muskelgewebe ohne Zusatz. Von den untersuchten Teilreaktionen geben ein ähnliches Kurvenbild die Versuche mit Glykogenzusatz, mit Glykosezusatz, bei dem die Hemmungswirkung allerdings viel weniger ausgesprochen ist, und schließlich in den Versuchen mit ausgewaschenem Muskel bei Hexosediphosphorsäurezusatz. Abweichend davon ist das Salz bei Bernsteinsäurezusatz zu ausgewaschenem Gewebe wirkungslos. Und auffallenderweise wird der Milchsäureabbau nach einer ganz anderen Kurve beeinflußt: hier wirken die stärksten Verdünnungen bereits beschleunigend, und diese Beschleunigung schlägt bei steigender Konzentration der Arndt-Schulz'schen Regel entsprechend in eine Hemmung um.

Die Wirkung des Aluminiumsulfats ist deshalb von Interesse, weil sie sich grundsätzlich von den bisher untersuchten Metallsalzwirkungen von Blei und Zink unterscheidet. In den Versuchen mit Glykosezusatz sowohl zu Hirn wie zu Herz- und Nierengewebe ist das Aluminiumsalz wirkungslos. Der Kurvenverlauf in frischem Gewebe ohne Zusatz sowie bei Zusatz von Milchsäure und Glykogen entspricht gleichfalls der Arndt-Schulz'schen Regel. Das Optimum der Beschleunigung liegt bei der stärksten Verdünnung, der Indifferenzpunkt bei 10^{-6} bzw. 10^{-5} m, mit steigender Konzentration tritt zunehmende Hemmung ein, die bei Laktat am stärksten ist. Auf die drei Dehydrierungsreaktionen im ausgewaschenen Gewebe wirken schon die schwächsten Konzentrationen hemmend. Nur bei Bernsteinsäurezusatz bewirken höhere Konzentrationen eine mäßige Beschleunigung der Entfärbung. Diese drei Reaktionen also treten bei der Beeinflussung des Dehydrierungsvermögens in frischem Gewebe ohne Zusätze quantitativ ganz zurück und sind offenbar durch die anderen gleichförmig beeinflußten Reaktionen überdeckt.

Es dürfte von Interesse sein, die Wirkung der bisher untersuchten Salze von Bor-, Aluminium-, Zink- und Bleimetall zu vergleichen. In der Vergleichstabelle ist die Verschiedenartigkeit ihrer Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge dargestellt.

Vergleichstabelle



Über der gestrichelten Linie: Hemmung,
unter der gestrichelten Linie: Beschleunigung

---

[1]) Die Kurvenverläufe entsprechen den Ergebnissen in Paffrath's Inauguraldissertation 1933

Lebenslauf.

Am 31. Mai 1910 wurde ich in Gelsenkirchen-Horst geboren. Von Ostern 1920 bis Ostern 1925 besuchte ich die in meinem Heimatort gelegene Rektoratschule, anschließend das Hindenburggymnasium zu Gelsenkirchen-Buer. Am 23. Februar 1929 bestand ich daselbst die Reifeprüfung. Während der Dauer meines Studiums studierte ich Zahnmedizin an der Universität zu Münster. Im Sommersemester 1929 wurde ich immatrikuliert, am 4. März 1931 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung und am 17. Dezember 1932 das zahnärztliche Staatsexamen.